



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de maladie rénale chronique : rôle du médecin généraliste

Ruedin, Patrick ; Dickenmann, Michael ; Martin, Pierre-Yves ; Wüthrich, Rudolf P

Abstract: The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is high and diabetic nephropathy is a leading cause of CKD. One of the most common complications of CKD is anemia, the frequency and severity of which increase as kidney failure progresses. Renal anemia is primarily caused by reduced renal erythropoietin production. It can also be associated with iron deficiency caused by reduced iron absorption, occult blood loss and impaired iron mobilization. This work provides an overview of the management of renal anemia with focus on intravenous iron therapy, which is more effective than oral iron administration in CKD due to reduced iron absorption.

Other titles: Management of renal anemia in patients with chronic kidney disease: the role of the general practitioner

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-59305>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Ruedin, Patrick; Dickenmann, Michael; Martin, Pierre-Yves; Wüthrich, Rudolf P (2012). Prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de maladie rénale chronique : rôle du médecin généraliste. *Revue Médicale Suisse*, 8(323):70-73.



Prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de maladie rénale chronique: rôle du médecin généraliste

La prévalence de la maladie rénale chronique (MRC) est élevée et la néphropathie diabétique est une cause principale de MRC. Une des complications les plus fréquentes de la MRC est l'anémie, dont la fréquence et la sévérité s'accroissent avec la progression de l'insuffisance rénale. L'anémie rénale est principalement causée par un défaut de production d'érythropoïétine par le rein. Elle peut également être associée à une carence en fer provenant d'une malabsorption du fer, de pertes de sang occultes ou d'un défaut de la mobilisation du fer. L'article fait le point sur la prise en charge de l'anémie rénale et en particulier sur le traitement martial par voie intraveineuse, dont l'efficacité dans la MRC est supérieure à l'administration de fer par voie orale en raison d'un défaut d'absorption.

Rev Med Suisse 2012; 8: 70-3

P. Ruedin
M. Dickenmann
P.-Y. Martin
R. P. Wüthrich

Management of renal anemia in patients with chronic kidney disease: the role of the general practitioner

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is high and diabetic nephropathy is a leading cause of CKD. One of the most common complications of CKD is anemia, the frequency and severity of which increase as kidney failure progresses. Renal anemia is primarily caused by reduced renal erythropoietin production. It can also be associated with iron deficiency caused by reduced iron absorption, occult blood loss and impaired iron mobilization. This work provides an overview of the management of renal anemia with focus on intravenous iron therapy, which is more effective than oral iron administration in CKD due to reduced iron absorption.

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) se définit par la persistance pendant plus de trois mois d'une atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) à moins de 60 ml/min pour 1,73 m² de surface corporelle, indépendamment du type de néphropathie causale. L'atteinte rénale est caractérisée, qu'il y ait ou non baisse du DFG, par la présence d'anomalies biologiques (microalbuminurie, protéinurie, hématurie, leucocyturie) et/ou histologiques et/ou morphologiques. On distingue

cinq stades de la MRC (tableau 1). Le stade initial se présente par une atteinte rénale sans diminution du DFG. Le stade 2 se caractérise par une atteinte rénale documentée et une baisse légère du DFG, tandis que les stades 3 à 5 présentent une altération croissante de la fonction rénale avec une diminution progressive du DFG.¹

L'étalon-or dans l'évaluation de la fonction rénale est la mesure directe du DFG grâce à la clairance de l'inuline. Cependant, cette méthode est difficilement applicable et, en pratique, des équations permettant une bonne estimation de la fonction rénale sont largement utilisées. En particulier, la formule MDRD (*Modification of diet in renal disease*) simplifiée est souvent utilisée par les laboratoires privés et hospitaliers pour estimer le DFG (tableau 2). Elle prend en compte le sexe, l'âge, la créatininémie et l'origine ethnique du patient, et est normalisée pour une surface corporelle de 1,73 m².²

Le diabète et l'hypertension artérielle sont reconnus comme les causes principales de la MRC. D'autres facteurs étiologiques sont les infections, la maladie polykystique, les maladies auto-immunes (par exemple: le lupus érythémateux disséminé), l'hypoxie rénale, les traumatismes, les lithiases rénales et les obstructions des voies urinaires.³

La MRC entraîne de multiples complications, notamment au niveau du métabolisme phosphocalcique, de l'équilibre acide-base et de la production des hématies. Parmi ces complications, l'anémie et l'hyperparathyroïdisme apparaissent relativement tôt dans la progression de la MRC et sont souvent détectées déjà au stade 3, tandis que l'acidose, l'hyperkaliémie et l'hyperphosphatémie se développent dans les stades plus avancés de la maladie.⁴

Tableau 1. Stades de la maladie rénale chronique (chronic kidney disease)

K/DOQI: Kidney disease outcome quality initiative (2000).
DFG: débit de filtration glomérulaire.

Stades	Description	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Rein endommagé avec DFG normal ou ↑	≥ 90
2	Rein endommagé avec ↓ légère du DFG	60-89
3	↓ modérée du DFG	30-59
4	↓ sévère du DFG	15-29
5	Défaillance rénale	< 15 ou dialyse

Définitions:

Maladie rénale chronique: rein endommagé ou DFG < 60 ml/min/1,73 m² durant au moins trois mois.

Rein endommagé: anomalies pathologiques ou marqueurs d'une atteinte rénale (sang, urine, imagerie).

Tableau 2. Clairance de la créatinine selon la formule MDRD

MDRD: Modification of diet in renal disease.

Chez l'homme = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$

• $\times 1,21$ pour les sujets d'origine afro-américaine

• $\times 0,742$ pour les femmes

L'augmentation actuelle de la prévalence de la MRC est responsable d'un coût humain et économique important, tant en morbidité qu'en mortalité, déjà pour un DFG en dessous de 60 ml/min/1,73 m². En Europe, la prévalence de la MRC caractérisée par un DFG inférieur à cette valeur est comprise entre 10 à 13% selon les pays concernés.⁵ Ce sont les maladies dites de civilisation, à savoir le diabète, l'obésité, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle, pathologies réunies dans le syndrome métabolique, qui sont responsables de l'accroissement de la MRC. Il est aussi reconnu que la grande majorité des patients souffrant de MRC ne sont suivis que par le généraliste. C'est la raison pour laquelle il est très important que le médecin de famille reconnaisse précocement la maladie rénale, sache en traiter les complications et réfère le patient au néphrologue dans les situations précises mentionnées dans l'algorithme présenté ci-après (figure 1).

ANÉMIE LIÉE À LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

L'anémie est définie par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) comme une baisse de l'hémoglobine (Hb) en dessous de 130 g/l chez l'homme et chez la femme postménopausée, et en dessous de 120 g/l chez la femme préménopausée. Selon ces critères, une anémie est retrouvée chez près de 15% des patients avec un DFG compris entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²; le pourcentage s'élève à environ 55% des patients lorsque le DFG est compris entre 0 et 30 ml/min/1,73 m².⁶

L'anémie est responsable d'une baisse de la qualité de vie. Les conséquences de l'anémie vont de la fatigue, associée à des troubles cognitifs, voire dépressifs, à une atteinte de la fonction cardiaque, entraînant une augmentation de

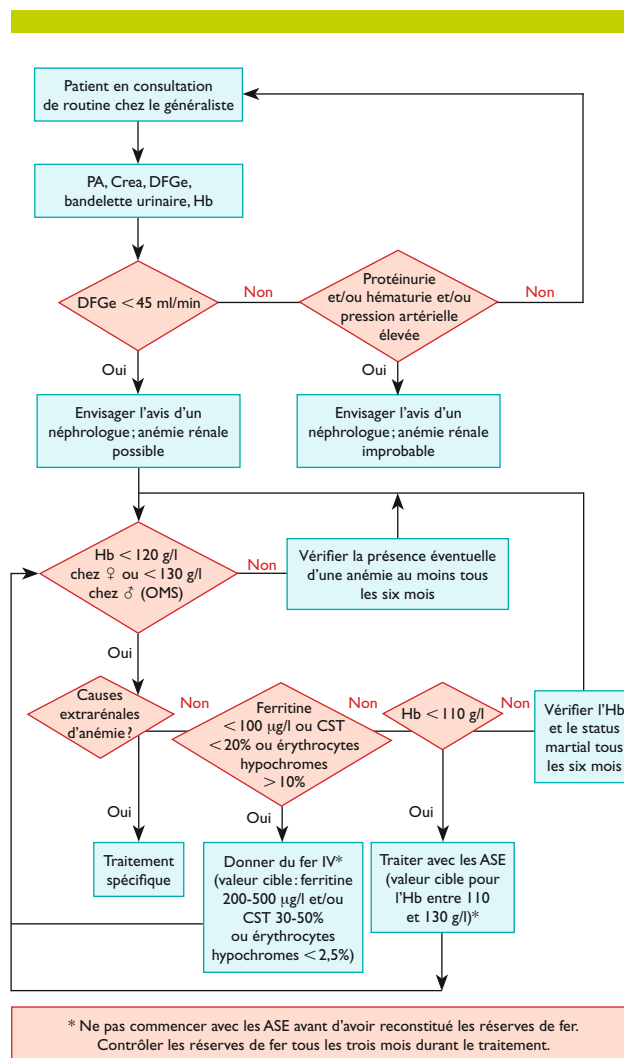


Figure 1. Algorithme de la prise en charge de la maladie rénale chronique et du traitement de l'anémie

PA: phosphatase alcaline; Crea: créatinine; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; Hb: hémoglobine; ASE: agent stimulant l'érythropoïèse; CST: coefficient de saturation de la transferrine.

la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Il est aussi démontré que la survie est diminuée lorsque s'installe une anémie sévère. A un stade assez avancé, l'anémie peut être un facteur de risque de la progression de l'insuffisance rénale chronique.^{7,8}

L'anémie de la MRC est principalement liée à un défaut de production d'érythropoïétine par le rein, mais également à une diminution de la réponse à l'érythropoïétine au niveau de la moelle hématopoïétique, à une demi-vie réduite des hématies et à des saignements occultes. Assez fréquemment, une carence martiale contribue de manière importante à l'anémie rénale; elle est due à des pertes de sang occultes, à des apports en fer insuffisants ou à des interactions médicamenteuses ainsi qu'à un trouble de l'absorption du fer lié à la MRC. Cette absorption digestive diminuée et la mobilisation limitée du fer dans l'organisme sont causées par une augmentation de l'hepcidine. Ce peptide, synthétisé par l'hépatocyte, est libéré dans la circula-

tion et se lie à la ferroportine sous forme d'un complexe qui va s'internaliser puis être dégradé dans la cellule. Ainsi, l'hepcidine entrave la biodisponibilité du fer, tant au cours de l'absorption digestive que lors de son recyclage par les macrophages et lors de sa libération depuis les réserves. Les états inflammatoires, les maladies chroniques et les affections tumorales sont des situations au cours desquelles l'élévation du taux de l'hepcidine joue un rôle important dans la pathogenèse de l'anémie.⁹

BILAN DU FER CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

Le fer est stocké sous forme de ferritine dans les hépatocytes et les macrophages du système réticuloendothélial. La diminution de ces réserves en fer est définie comme une carence en fer absolue.

En l'absence d'inflammation, la ferritine sérique reflète de manière très spécifique et fiable la quantité de fer stocké dans les réserves de fer. Une ferritine inférieure à 30 µg/l indique une *carence en fer absolue* tandis qu'une valeur inférieure à 10 µg/l représente des réserves en fer épuisées.¹⁰ Vu que la ferritine est une protéine de la phase aiguë, son taux est augmenté sans corrélation avec les stocks de fer réels en présence d'inflammation, de tumeurs malignes et de maladies chroniques, y compris la MRC. D'après les recommandations actuelles, la limite inférieure de la ferritine indiquant une carence en fer absolue chez les patients atteints de MRC s'élève à 100 µg/l.¹¹

Comme mentionné au paragraphe précédent, la MRC est associée à une production augmentée de l'hepcidine qui peut perturber la mobilisation du fer. Dans cette situation, définie comme une *carence en fer fonctionnelle*, la libération du fer par les cellules qui le stockent n'est pas suffisamment rapide pour répondre en temps voulu aux besoins de la moelle osseuse pour l'érythropoïèse, et cela en dépit de réserves totales en fer suffisantes. Dans ce cas, les taux de ferritine peuvent être normaux, voire élevés, mais l'apport de fer aux précurseurs des hématies est faible, ce dont témoignent une saturation de la transferrine inférieure à 20% et un nombre d'hématies hypochromes supérieur à 10%.^{11,12} Bien entendu, la combinaison d'un déficit en fer absolu et fonctionnel peut aussi exister. Selon l'étude PRESAM (PREdialysis survey on anaemia management), 39% des patients, au début de la dialyse, présentent une carence en fer absolue et 22% une carence en fer fonctionnelle.¹³

Pour les personnes intéressées, une revue exhaustive des traitements de fer, mettant en particulier l'accent sur la bonne pratique clinique, a été publiée récemment dans la *Revue médicale suisse*.¹⁴

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE ET DU TRAITEMENT DE L'ANÉMIE

La **figure 1** présente un algorithme de la prise en charge des patients souffrant de MRC et le suivi de l'anémie rénale par le médecin de famille.

L'examen du patient comprend comme mesures de base, la prise de la pression artérielle et les analyses de labora-

toire suivantes: créatinine sérique avec calcul du DFG selon la formule MDRD, hémoglobininémie et examen d'urine par bandelette réactive.

Dans les cas suivants, il est vivement indiqué de recourir à l'expertise du néphrologue: DFG inférieur à 45 ml/min/1,73 m², baisse rapide (en jours ou semaines) du DFG, syndrome néphrotique, hématurie et/ou protéinurie et/ou hypertension artérielle.

Des taux de DFG inférieurs à 45 ml/min/1,73 m² sont souvent associés à une anémie rénale. En cas d'absence d'anémie, il est utile de répéter le dosage de l'Hb tous les six mois.

En cas d'anémie (selon les critères définis par l'OMS), il faut éliminer une cause extrarénale et la traiter selon son étiologie. S'il s'agit d'une anémie rénale, il convient d'exclure un déficit en fer caractérisé par une valeur de ferritinémie à moins de 100 µg/l (carence en fer absolue), ou une saturation de la transferrine inférieure à 20%, ou un pourcentage des hématies hypochromes à plus de 10% (carence en fer fonctionnelle).

En cas de carence martiale, il est recommandé d'administrer du fer par voie intraveineuse, de préférence à la voie orale, en raison des troubles de l'absorption digestive.¹² Selon les EBP (European best practice guidelines), le déficit en fer est corrigé si les taux de la ferritine dépassent 100 µg/l et si la saturation de la transferrine est supérieure à 20%.¹¹ Les intervalles de valeurs visées sont les suivantes: ferritine comprise entre 200 et 500 µg/l et saturation de la transferrine entre 30 et 50%, ou pourcentage des hématies hypochromes à moins de 2,5%.

S'il n'existe pas de carence martiale et que l'hémoglobininémie ne s'abaisse pas en dessous de 110 g/l, il est nécessaire de contrôler le taux d'Hb et le bilan en fer tous les six mois. Si le taux d'Hb est inférieur à 110 g/l, un traitement avec un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) sera discuté. Si le taux d'Hb se situe entre 100 et 110 g/l, en l'absence de conséquences cliniques de l'anémie, on peut observer l'évolution sans débiter immédiatement un traitement d'ASE. Si le taux d'Hb est inférieur à 100 g/l, il est conseillé de débiter le traitement. En aucun cas, il ne faudra débiter un tel traitement sans avoir corrigé le déficit en fer. Selon des études préliminaires, cette mesure permet de retarder, voire d'éviter l'utilisation des ASE. Au cours du traitement par un ASE, il faut contrôler les réserves en fer tous les trois mois.

Selon les nouvelles recommandations de l'EBPG, l'Hb cible est comprise entre 110 et 120 g/l. En effet, plusieurs études récentes (CHOIR, CREATE, TREAT) n'ont pas démontré d'avantages sur l'incidence des événements cardiovasculaires et la diminution de la progression de l'insuffisance rénale en visant une Hb plus élevée.¹⁵⁻¹⁷ Dans l'étude TREAT, il a même été mis en évidence une surmortalité liée à des doses élevées d'ASE ainsi qu'une tendance à une incidence plus élevée d'accidents vasculaires cérébraux dans le bras ASE visant un taux d'Hb supérieur à 130 g/l.

CONCLUSION

L'amélioration du pronostic des patients souffrant de MRC exige une collaboration optimale entre le médecin



généraliste et le néphrologue. Le transfert du patient chez le spécialiste au moment opportun peut retarder la progression de la MCR et ses complications, dont l'anémie est une des plus précoces et fréquentes. La correction de la carence en fer est essentielle au traitement de l'anémie rénale et doit être effectuée de préférence par voie intraveineuse. ■

Implications pratiques

- > L'amélioration du pronostic des patients souffrant de maladie rénale chronique exige une collaboration optimale entre le médecin généraliste et le néphrologue
- > La correction de la carence en fer est essentielle au traitement de l'anémie rénale et doit être pratiquée de préférence par voie intraveineuse

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteurs de l'article ont participé à un groupe de travail sponsorisé par Vifor Pharma.

Adresses

Dr Patrick Ruedin
Médecine interne – Néphrologie
Avenue de la Gare 3, 3960 Sierre
patrick.ruedin@bluewin.ch

Dr Michael Dickenmann
Service d'immunologie de transplantation
et de néphrologie
Hôpital universitaire
Spitalstrasse 21/Petersgraben 4, 4031 Bâle

Dr Pierre-Yves Martin
Service de néphrologie
HUG, 1211 Genève 14

Dr Rudolf P. Wüthrich
Service de néphrologie
Hôpital universitaire
Rämistrasse 100, 8091 Zurich

Bibliographie

- 1 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39:S1-266.
- 2 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. Ann Intern Med 1999;130:461-70.
- 3 López-Novoa JM, Rodríguez-Peña AB, Ortiz A, et al. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: Clinical implications. J Transl Med 2011;9:13.
- 4 Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complication. J Am Soc Nephrol 2009;20:164-71.
- 5 Lameire N, Jager K, Van Biesen W, et al. Chronic kidney disease: A European perspective. Kidney Int 2005;68:S30-8.
- 6 McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, et al. Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney early evaluation program (KEEP) and National health and nutrition examination survey (NHANES) 1999-2004. Am J Kidney Dis 2008;51:S46-55.
- 7 Deicher R, Hörl WH. Anaemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12:139-43.
- 8 Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. Kidney Int 2007;72:S4-9.
- 9 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352:1011-23.
- 10 Fehr J, Favrat B, Schleiffenbaum B, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency without anaemia. Praxis 2009;98:1445-51.
- 11 ** Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: A position statement by the Anaemia working group of European renal best practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant 2009;24:348-54.
- 12 Danielson BG, Geisser P, Schneider W, [eds]. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. Switzerland: Vifor (International) Inc. Publisher 1st Edition, 1996.
- 13 Valderrabano F, Hörl WH, Macdougall IC, et al. PRE-dialysis survey on anaemia management. Nephrol Dial Transplant 2003;18:89-100.
- 14 * Renard D, Favrat B, Livio F, Buclin T. Traitements de fer: preuves de l'efficacité et bonnes pratiques cliniques. Rev Med Suisse 2011;7:923-7.
- 15 Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085-98.
- 16 Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006;355:2071-84.
- 17 Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009;361:2019-32.

* à lire

** à lire absolument